

TOMO XXXI

Nº 7

ACADEMIA NACIONAL
DE AGRONOMIA Y VETERINARIA

BUENOS AIRES

REPUBLICA ARGENTINA

ALTERACIONES HUMORALES Y ORGANICAS
PROVOCADAS POR VACUNAS

COMUNICACION DEL
ACADEMICO DE NUMERO

Dr. Alfredo Manzullo



Sesión Ordinaria del

11 de Agosto de 1977

ACADEMIA NACIONAL DE AGRONOMIA Y VETERINARIA

Fundada el 16 de octubre de 1909

Arenales 1678

Buenos Aires

MESA DIRECTIVA

<i>Presidente</i>	Dr. Antonio Pires
<i>Vicepresidente</i>	Ing. Agr. Gastón Bordoiois
<i>Secretario General</i>	Dr. Enrique García Mata
<i>Secretario de Actas</i>	Dr. Alfredo Manzullo
<i>Tesorero</i>	Ing. Agr. Eduardo Pous Peña
<i>Protesorero</i>	Dr. Oscar M. Newton

ACADEMICOS DE NUMERO

Dr. Héctor G. Aramburu
Dr. Alejandro C. Baudou
Ing. Agr. Gastón Bordoiois
Ing. Agr. Juan J. Burgos
Dr. Miguel Angel Cárcano
Ing. Agr. Ewald Favret
Dr. Enrique García Mata
Dr. Mauricio B. Helman
Ing. Agr. Diego J. Ibarbia
Ing. Agr. Walter F. Kugler
Dr. Alfredo Manzullo
Dr. José Julio Monteverde
Dr. Oscar M. Newton
Dr. Antonio Pires
Ing. Agr. Eduardo Pous Peña
Dr. José María Rafael Quevedo
Ing. Agr. Eduardo E. Ragonese
Dr. Norberto Ras
Ing. Agr. Manfredo A. L. Reichart
Dr. José R. Serres
Ing. Agr. Enrique M. Sívori
Ing. Agr. Alberto Soriano
Ing. Agr. Santos Soriano
Dr. Ezequiel C. Tagle

ACADEMICO EMERITO

Dr. Emilio Solanet

ACADEMICO HONORARIO

Ing. Agr. Dr. Norman E. Borlaug

ACADEMICOS CORRESPONDIENTES

Dr. Felice Cinoti (Italia)
Ing. Agr. Guillermo Covas (Argentina)
Ing. Agr. Salomón Herowitz Yarcho (Venezuela)
Ing. Agr. Antonio Krapovickas (Argentina)
Ing. Agr. León Nijensohn (Argentina)
Ing. Agr. Jorge A. Luque (Argentina)
Ing. Agr. Armando T. Hunziker (Argentina)
Ing. Agr. Ruy Barbosa P. (Chile)
Dr. Carlos Luis de Cuenca (España)

ACADEMICOS ELECTOS

Ing. Agr. Juan H. Hunziker
Ing. Agr. Ichiro Mizuno

ALTERACIONES HUMORALES Y ORGANICAS

PROVOCADAS POR VACUNAS

por

Dr. ALFREDO MANZULLO *

Es un concepto arraigado entre las autoridades sanitarias, tanto humana como animal, establecer, en sus reglamentaciones, que toda vacuna debe ser "inocua". Sin embargo se sabe que todo antígeno vacunante introducido en el organismo, produce ciertas alteraciones orgánicas y humorales, que es necesario conocer, a fin de poder interpretar algunos fenómenos que aparecen después de la vacunación, y que motivan preocupación en los profesionales que actúan en el ámbito asistencial.

En medicina humana, las opiniones están divididas en cuanto a la interpretación y valor real de estos hechos. Así mientras los higienistas los consideran como un accidente de escaso valor numérico y lo estudian en el nivel estadístico de las grandes masas, contraponiéndolo al beneficio que ocasionan a la comunidad; el médico asistencial, lo observa desde el punto de vista individual. Por eso, las reacciones que a veces ocasionan las vacunas lo forman escépticos en el uso indiscriminado de las mismas.

En los animales el uso de esta medida profiláctica, está muy difundida, y las reacciones son mucho más frecuentes, debido al uso de antisépticos inapropiados para la esterilización de las jeringas, inconveniente este, que generalmente no preocupa a los veterinarios, por su escasa trascendencia y por la cantidad de hacienda que vacuna durante una jornada. En cambio sí, preocupa la respuesta inmunitaria, que muestran algunos animales en los que aparecen anticuerpos **distintos** a los específicamente buscados con una vacuna dada, y que podrían responder a una reactivación inespecífica de "clones" de células sensibles a un contacto antigénico anterior.

* Corresponde a parte de un trabajo experimental realizado con el Dr. Olin-do A. Martino (Dr. en Medicina)

Este tema de importancia inmunológica, nos decidió programar una línea de investigaciones para tratar de aclarar los mecanismos de esta respuesta alterada.

Muchas veces, nos resulta difícil encuadrar las respuestas consecutivas a una vacunación, dentro del marco de reacciones normales o patológicas, debido a la terminología inadecuada que se usa para designar a estos fenómenos. Las expresiones tales como: accidente, fenómeno, complicación, reacción secundaria, reacción alérgica, efecto secundario, hipersensibilidad, se alternan con aparente confusión, como consecuencia del uso de los mismos en distintos ámbitos sanitarios e interdisciplinarios del quehacer médico. Así la terminología a emplear será distinta en el terreno clínico, patológico, o epidemiológico, resultando por lo tanto imposible coincidir en la clasificación de estas reacciones.

En primer lugar debemos ubicarnos en la definición genérica de una vacuna dentro del marco farmacológico. En este aspecto existen dos escuelas: una que la incluyen dentro de los fármacos, y otra que niega tal inclusión, pero si aceptamos la definición de que "fármaco" en toda sustancia que determina variaciones funcionales en el organismo como consecuencia de su acción química o físico-química, las vacunas serían entonces "fármacos"; pues su acción depende de la actividad de sus antígenos, del número de dosis, del intervalo entre las dosis aplicadas, del volumen de las mismas, de la velocidad de absorción y eliminación, de las vías de introducción, del vehículo, etc. Pero también debemos de aceptar que las vacunas son un tipo especial de "fármaco" por ciertas características propias tales como:

- a) Su naturaleza química, que por lo general corresponde a una proteína.
- b) Es un preparado con gran cantidad de impurezas habitualmente proteicas.
- c) Es de aplicación espaciada, por lo tanto no provoca acumulación de dosis.
- d) Posee una potencial probabilidad de persistencia en el organismo y por lo tanto posee efecto a distancia.
- e) Y la imposibilidad de prevenir respuestas indeseadas sobre la base de su estudio en animales de experimentación.

Para definir este tipo último de aspectos, se emplean generalmente términos que no condicen con su efecto patogénico, por lo que resulta conveniente aclararlos.

- e.1.1) **ACCIDENTES**: Manifestación clínica grave del tipo tóxico o infeccioso provocada por defecto de fabricación de la vacuna.
- e.1.2) **EFECTO COLATERAL**: Manifestaciones, clínicas o físico-químicas, provocada por la acción de una vacuna, que estimula una respuesta inmunológica distinta a su finalidad.
- e.1.3) **EFECTO TOXICO SECUNDARIO**: Son manifestaciones locales o generales debido generalmente a la presencia de endotoxinas.
- e.1.4) **REACCION ALERGICA**: Reacción ocasionada por la propiedad sensibilizante de ciertos antígenos vacunantes.

Además de los efectos indeseables producidos por la vacuna por sí misma, existen otros, por defectos en la técnica de preparación o bien de inoculación; ellos son:

- e.2.1) Error en el dosaje del antígeno.
- e.2.2) Error en las vías de inoculación.
- e.2.3) Por microorganismos o toxinas no suficientemente atenuados.
- e.2.4) Substancias tóxicas o elementos microbianos o bien inanimados que accidentalmente puedan contener el preparado vacunante.
- e.2.5) Por el uso de ciertos antisépticos para la esterilización de materiales y jeringas.

Por último, debemos incluir también como respuesta indeseables, las alteraciones dependientes del terreno del vacunado.

- e.3.1) Hipersensibilidad del vacunado al antígeno, al excipiente, o a las sustancias conservadoras de la vacuna. vgr. sensibilidad a los antibióticos.
- e.3.2) Por fenómenos de autoinmunidad. vgr. encefalitis diseminante por vacuna antirrábica.

- e.3.3) Por deficiencias constitucionales del sistema inmunitario o alteraciones órganofuncionales (congénitas o adquiridas. Ej. Generalización de la vacuna antivariólica, por deficiencia globulínica, por linfomas o uso de corticoides.

Respondiendo a inquietudes que plantean estos fenómenos indeseables consecutivos a la introducción de una vacuna, decidimos realizar algunos estudios con el fin de establecer en qué medida la introducción de un antígeno vacunante, podría modificar algunas funciones orgánicas y humores, provocando reacciones del tipo patológico o alterando ciertas respuestas inmunitarias.

Estos estudios los realizamos en niños, conejos y ratones, en los que se realizó antes y después de la introducción de antígenos vacunantes investigaciones del aparato inmunocompetente, de sus constantes humores y celulares, bioquímicos de sangre y orina. Estos estudios se realizaron 15 días antes de la vacunación en tres oportunidades y luego de la misma cada 2-3 días por un lapso de 15 días, siguiendo la observación en algunos niños y animales durante 3-6 y 9 meses.

Los conejos fueron vacunados previamente con $\frac{1}{4}$ de dosis de vacuna antibrucélica viva Cepa 19 y 6 meses después de la desaparición de las aglutininas específicas investigadas por la reacción de Huddleson se les aplicó $\frac{1}{4}$ de dosis de vacuna antiaftosa, saponina-hidróxido de aluminio y se investigó anticuerpos aglutinantes antibrucélicos con el mismo antígeno usado en el estudio previo.

el promedio de las constantes fisiológicas halladas antes de la vacunación.

RESULTADOS

1) SANGRE PERISFERICA; ELEMENTOS FIGURADOS:

Eritrocitos: No se observan modificaciones numéricas ni morfológicas.

Leucocitos: Entre las 24-48 horas se encuentra una leucocitosis que se normaliza posteriormente.

Neutrófilos: Aumento relativo hasta el 6º día, para caer un 10 % por debajo de la normal y elevarse después a los 12 días.

Eosinófilos: Rápida caída inicial y elevación posterior, la que se mantiene más de 20 días

Monocitos: Se observa una ligera monocitosis que se mantiene más de 20 días.

Linfocitos: Ligera linfopenia absoluta entre el 3º y 4º día para aumentar y llegar a cifras normales después del 9º día.

2) MODIFICACIONES BIOQUIMICAS:

Proteínas séricas: Se observa un descenso inicial y luego aumento paulatino y sostenido de las alfa y beta globulinas, mientras que las gama-globulinas, bajan en las seis primeras horas, para luego ascender en forma paulatina en las vacunas virales y tóxicas, y en forma menos pronunciada en las vacunas bacterianas.

Electrolitos: Se observa retención del cloro, sodio, y calcio, con disminución de la excreción por la orina.

Corticoides: Disminuyen en los primeros días para luego sobrepasar las cifras normales.

Enzimas: Las transaminasas oxalacética y glutámico-piruvica, presentan un sostenido ascenso, lo que indica destrucción o alteración de las estructuras celulares.

Poder bactericida de la sangre: El índice opsonocitofágico tiende a elevarse sostenidamente desde el principio.

Complemento: Aumenta en forma significativa manteniéndose aún después de los 12 días.

Properdina y Lisozima: Desciende en los primeros días y se normaliza a partir de octavo día.

Plaquetas: Pequeña disminución transitoria con posterior aumento que llega hasta el 40 % por encima de la normal.

Actividad de la médula ósea esternal: La médula ósea, revela un aumento a partir del 3º día en la serie mielocítica, neutrófila y eosinófila con elevada cantidad de células en maduración, lo que demuestra una gran actividad leucocitaria.

Actividad electro-encefalográficas: Se observa ligeras modificaciones en el trazado, más pronunciadas y sostenidas en los sujetos que tienen alguna alteración bioeléctrica previa.

Conejos: Los conejos estudiados presentan las mismas alteraciones celulares y bioquímicas que el humano, motivo por el cual los resultados no merecen repetirse.

Sin embargo en las pruebas de aglutinación para brucelosis se observó que después de la vacunación anti-aftosa, un 58,3 % de los

conejos aumentaron sus títulos de aglutinación antibrucélica a partir del 8º día, llegando a su máximo alrededor de los 28 días, para luego caer lentamente. El resto de los conejos se mantuvieron invariablemente negativos.

Niños: Un grupo de niños que había sido vacunado con vacuna antidiftérica y posteriormente de la baja de antitoxinas específicas a menos de 1/500 de U.A. se le aplicó vacuna antitetánica, un porcentaje apreciable de ellos 36,6 % o sea 11/30, aumentaron los anticuerpos antidiftéricos a partir del 6º-7º día de la vacunación antitetánica.

Ratones: Los ratones vacunados con respecto al grupo control, mostraron entre las 24 y 48 horas una atrofia e hipoplasia del bazo y timo pero a partir de los 8 días, había ya una hipertrofia del timo de dos veces y media en peso normal con respecto al grupo testigo, mostrando además proliferación de folículos linfoides.

Estos resultados hallados muestran hechos que configuran un cuadro fisiopatológico muy particular en la respuesta del organismo a la introducción, por cualquier vía de un antígeno vacunante.

Como primer hecho, encontramos una discrepancia entre la actividad medular en el sector correspondiente a las células inmunológicamente competentes y un descenso inicial de los elementos de la serie blanca en la sangre, acompañados de una disminución de los electrolitos, de la glucemia y colesteremia y paralelamente atrofia del timo, bazo y ganglios linfáticos, alteraciones estas, que suelen ser patrimonio de las primeras fases del “síndrome general de adaptación” y que se acompañan con un aumento sostenido de los glucocorticoides por hiperactividad de las glándulas adrenales. Estas modificaciones celulares, humorales y orgánicas íntimamente ligadas a los sistemas que intervienen en la defensa inespecífica, nos muestra que en este momento existe una depresión de estas defensas, hecho este, que explicaría la denominada “fase negativa de la inmunidad”, no, dependiente de la disminución de anticuerpos circulantes por contacto con el antígeno que le dio origen, sinó, por la predisposición del organismo para desarrollar infecciones de cualquier tipo. También explicarían ciertas complicaciones o recrudecimientos de ciertas afecciones que se presentan en el individuo o animal vacunado.

Si nos atenemos a la definición de Selye, cuando expresa que el organismo adquiere resistencia contra uno o varios factores “stressantes”, en detrimento de su resistencia hacia otros que podrían actuar a continuación, la aparición de una resistencia depri-

mida en estas circunstancias, nos explicaría la mayor sensibilidad del organismo para la adquisición de afecciones diversas.

El aumento del complemento observado inmediatamente después de la vacunación, podría inducirnos a pensar, que la resistencia no está tan disminuida, pues sabemos que este complejo, constituye uno de los factores más eficaces que el organismo tiene para contrarrestar una agresión microbiana, pero si recordamos que la fracción C_1 del complemento, está compuesto por tres elementos ("q", "r" y "s"), cuya estabilidad está dada por la presencia del ion $Ca.$, elemento que está muy disminuido en el "stress", nos aclararía la falta de actividad del complemento.

A fin de objetivizar mejor las modificaciones humores y orgánicas que encontramos en este trabajo en las primeras 72 horas después de la vacunación y poder encuadrarlas dentro de la fisiopatología del "stress", exponemos en el Cuadro N° 1, las coincidencias de las principales alteraciones que presentan ambos estados.

C U A D R O N° 1

ALTERACIONES HUMORALES Y ORGANICAS EN LAS PRIMERAS 72 HORAS

PRIMER PERIODO

POR VACUNAS

HUMORALES:

Descenso de:

Cloro
Sodio
Calcio
Glucemia

Hiperazotemia

CELULARES

Leucopenia

Plaquetopenia

TISULARES

Atrofia de:

Bazo
Timo
Ganglios linfáticos

POR STRESS

HUMORALES:

Descenso de:

Cloro
Sodio
Calcio
Glucemia

Hiperazotemia

CELULARES

Leucopenia

Plaquetopenia

TISULARES

Atrofia de:

Bazo
Timo
Ganglios linfáticos

SEGUNDO PERIODO

Aumenta glucemia

Aumenta corticoles
(mineral y gluco)

Aumenta plaquetas

Aumenta glucemia

Aumenta corticoides
(mineral y gluco)

Aumenta plaquetas

Entre las 36 y 72 horas el cuadro se va modificando paulatinamente y van apareciendo otras alteraciones tanto humorales como orgánicas, que configuran un proceso inflamatorio.

Como hemos visto, en el segundo período o de contra shock, aumentan las funciones de las adrenales y de la hipófisis por excitación del hipotálamo y al mismo tiempo del simpático y otros nervios adrenérgicos, que al estimular la liberación de adrenalina provocan una vaso constricción perisférica con aumento de la presión arterial. La adrenalina al activar la fosforilasa hepática, provoca una hiperglucemia, que se mantiene un largo tiempo por una glucogenolisis (formación de glucosa a partir de sustancias no hidrocarbonadas), favorecida por los glucocorticoides.

En este segundo período, se activa el sistema retículo endotelial y aumentan las células blancas, aunque también se observa una alteración de las membranas celulares y de las paredes de los capilares.

Posteriormente se produce una vasodilatación perisférica que permite una mayor rapidez del flujo sanguíneo y como consecuencia pérdida de la corriente axial con migración de los leucocitos a través de los capilares.

La mayor producción de desoxicorticoesterona (D.O.C.A.), permite una mayor secreción de mineral corticoides que como sabemos son proinflamatorios, y por lo tanto al estimular la proliferación del tejido conjuntivo desencadenan el proceso inflamatorio con sus clásicas fases:

Catabólica proteolítica.

De reacción vascular.

Anabólica proliferativo de reparación.

La primera fase, corresponde a la induración que se observa en el sitio de inoculación de la vacuna, cuyos tejidos lesionados liberan ciertos mediadores químicos entre los cuales se encuentran la leucotaxina el factor promotor de la leucocitosis, la necrosina y la pirexina, esta última responsable del aumento de la temperatura local y general.

Si tomamos en cuenta que la médula ósea se encuentra desde el principio en un estado de reactividad leucocitaria, es lógico pensar que este aumento de actividad se traduzca por un gran aumento de células inmunológicamente competentes al sitio de inoculación de la vacuna y se contactan con los antígenos vacunantes transformándose en células blásticas o sensibilizadas que originan la inmunidad humoral y celular respectivamente.

Pero además conviene recordar que después de las 72 horas, coincidiendo con este proceso, se observa una hipertrofia e hiperplasia del bazo y timo, que permite suponer, que conjuntamente con las células no contactadas antigénicamente entran en actividad otros clones de células inmunológicamente comprometidas con otros

antígenos (inmunidad de recuerdo) que sintetizaran anticuerpos que corresponden a un contacto antigénico anterior.

Al comparar las alteraciones más salientes que se observan en el vacunado después de las 48 horas y las que caracterizan a un proceso inflamatorio veremos una verdadera coincidencia. CUADRO N° 2.

C U A D R O N ° 2

ALTERACIONES DESPUES DE LAS 48 HORAS

VACUNAS	INFLAMACION
Hipertrofia de órganos linfoides	Hipertrofia de órganos linfoides
Edema	Edema
Aumento de temperatura por excitación del hipotálamo	Aumento de temperatura por excitación del hipotálamo
Liberación de sustancias químio-a-ctivas	Liberación de sustancias químio-a-ctivas
Aumento de elementos blancos	Aumento de elementos blancos
Eliminación de sustancias vaso-activas	Elimina-ción de sustancias vaso-activas

Si recordamos que el complemento aumenta en forma significativa desde las primeras horas aunque con escasa actividad por disminución del ión Ca., por su relación con los mecanismos inflamatorios e inmunitarios debe asignársele capital importancia, pues algunos autores consideran que las fracciones C'5, C'6 y C'7, estimularían la quimiotaxis acumulando los neutrófilos sobre la pared vascular por la alteración de la corriente axial como consecuencia de la vaso dilatación local.

Este proceso inflamatorio que algunas veces puede quedar localizado, generalmente provoca un complejísimo mecanismo de reacciones generales por las sustancias liberadas en el foco y que son transportadas por la sangre a distancia.

Estas reacciones generales se manifiestan por:

- alteración general vegetativa
- activación del sistema hipofisocorticosuprarrenal .
- fiebre
- aumento de la actividad de la médula ósea
- alteraciones cuali-cuantitativas de las células sanguíneas circulantes
- alteraciones de las proteínas plasmáticas
- activación de sistemas enzimáticos
- hiperplasia del sistema linfático

En consecuencia las reacciones generales que se manifiestan después de las 48-72 horas de la vacunación corresponden a un proceso de flogosis.

La actividad de la médula ósea, las alteraciones de las proteínas plasmáticas y la hiperplasia del sistema linfático, aclararían el hallazgo de anticuerpos para otros contactos antigénicos que el individuo o animal haya sufrido antes, independientemente de los anticuerpos específicos que se sintetizan por una vacuna determinada. Estos hechos se han constatado en niños vacunados con toxoide diftérico a los que se les aplicó posteriormente vacuna antitetánica y conejos inoculados con vacuna brucélica y un año después con vacuna anti-aftosa.

Con respecto a la vacuna antibrucélica, podríamos decir que el grupo de investigadores de **L. Toujas**, que estudian los beneficios de los inmunopotenciadores en el cáncer, ha comprobado que *Brucella abortus*, estimula ciertos mecanismos de defensa mientras que deprime otros y Bergoglio en 1956, observó que la inyección de preparados iodados inducía a los brucelosos crónicos a un aumento de sus aglutininas, hecho este, que algunos autores atribuyen a una destrucción por el iodo de los tejidos granulomatosos con posterior liberación de brucelas o parcelas antigénicas al torrente circulatorio estimulando la respuesta inmunológica.

Este hecho fue observado repetidamente por J. F. Griggs, lo que le indujo a aconsejar no tratar con ioduros a los brucelosos por provocar una exacerbación del cuadro clínico.

Si aceptamos la tesis de Griggs, podríamos también aceptar que en los animales vacunados con brucelas cepa 19, y posteriormente con vacuna antiaftosa, los ayuvantes de esta última podrían facilitar la destrucción o permeabilización de los granulomas brucelosos producidos por la vacuna cepa 19 y permitir la liberación de bacterias o sus productos metabólicos estimulando así la respuesta inmunitaria.

Por todo lo expuesto resulta evidente que una vacuna puede producir ciertas respuestas algunas indeseables e importantes como la destrucción celular, las alteraciones bioeléctricas de la corteza cerebral o bien la tendencia del organismo a la exacerbación de una enfermedad o la predisposición para adquirir otra. Esta situación torna necesaria cambiar, al menos, la acepción de "inocua" por otra más de acuerdo con las modificaciones del equilibrio funcional u orgánico que producen las vacunas, pues de acuerdo a su definición "inocuo" significa todo lo que no produce daño y "daño" todo lo que ocasiona dolor, perjuicio material o moral; las vacunas por lo visto no son inocuas ya que pueden producir daño.

En medicina humana es realmente fácil con una anamnesis bien dirigida prevenir algunas reacciones, pero en el animal resulta difícil prevenir estas reacciones por la enorme cantidad de animales que se someten diariamente a esta medida profiláctica, hecho que dispone al profesional por errónea interpretación, a modificar ciertas reglas básicas de asepsia y desinfección no compatibles con la realidad fisiopatológica.

Finalmente, el solo recuerdo de la frase de Wilson, cuando dice: “No existe protección sin un riesgo proporcional a ella”, sería suficiente para alertarnos de las posibles alteraciones orgánicas o funcionales que puede producir la introducción de un antígeno vacunante.